

# Les protéines dont la synthèse est induite par l'avitaminose K

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C. (1970). Les protéines dont la synthèse est induite par l'avitaminose K. *Nouvelle revue française d'hématologie*, 10(5), 645-652.

## Document status and date:

Published: 01/01/1970

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## LES PROTÉINES DONT LA SYNTHÈSE EST INDUITE PAR L'AVITAMINOSE K

Par H. C. HEMKER.

**I**L nous est apparu pour la première fois qu'il existait une anomalie singulière chez les sujets soumis à un traitement anticoagulant par voie orale lorsque nous avons comparé, chez un grand nombre de malades, les taux moyens de facteurs II, VII, IX et X aux taux obtenus avec le « thrombotest ». Les résultats de cette étude sont indiqués sur le tableau I. Le dosage spécifique des quatre facteurs du groupe de la prothrombine montre que leurs taux respectifs sont sensiblement équivalents et qu'ils ne

TABLEAU I

Nombre de cas	Situation	Effet du traitement	Taux des facteurs de la coagulation						Thrombotest (%)	Contradiction thrombotest/facteurs
			II	VII	IX	X	M.	F. V.		
50	Traitement anticoagulant.	Modéré.	19,7	20,4	22,6	20,6	20,8	103	10,0	Présente.
50	Traitement anticoagulant.	Profond.	12,5	13,8	12,0	12,0	12,6	97	6,5	Présente.
50	Traitement anticoagulant.	Modéré (Sintrom).	15,8	14,9	16,2	14,3	15,3	105	8,2	Présente.
50	Traitement anticoagulant.	Modéré (Marcoumar).	14,2	15,9	18,3	15,7	16,0	96	7,9	Présente.
14	Déficience en vitamine K.		36,9	38,7	30,8	35,5	35,5	116	19,3	Présente.
29	Maladie parenchymateuse du foie.		34,5	37,4	34,4	39,7	36,5	47	37,3	Absente.

M : moyenne des colonnes II, VII, IX et X.

*Dosage des facteurs II, VII, IX et X dans différentes situations;  
comparaison avec le « thrombotest ».*

dépendent que de la dose de l'anticoagulant. Il en est de même chez les malades souffrant d'une hépatite ou d'une cirrhose chez lesquels le déficit en ces quatre facteurs reflète le degré de l'insuffisance hépato-cellulaire, ainsi que chez les malades ayant une insuffisance absolue en vitamine K. Par contre, alors qu'il existe une excellente concordance entre le taux du thrombotest et celui des facteurs du groupe de la prothrombine chez les

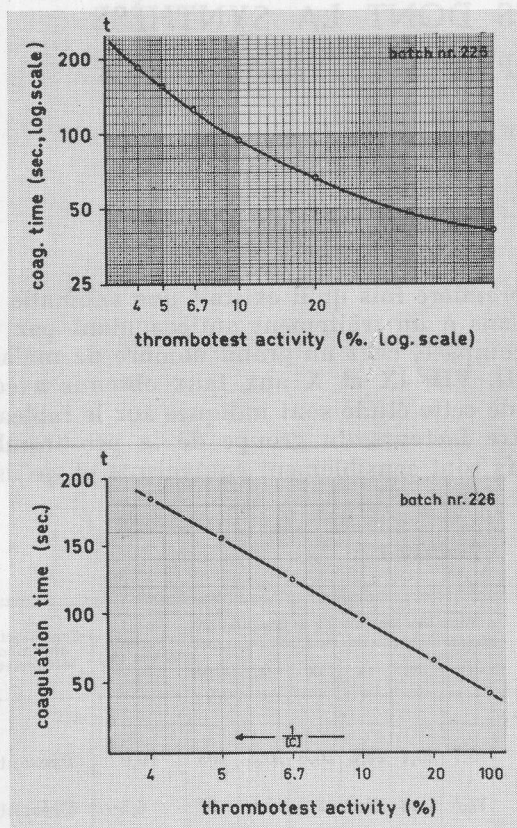


FIG. 1.

*Courbes de référence  
du thrombotest.*

*En haut, coordonnées bilogarithmiques.*

*En bas, les dilutions du plasma sont exprimées par leur inverse.*

sujets souffrant d'une insuffisance hépato-cellulaire, il existe une discordance constante chez les sujets soumis au traitement anticoagulant comme chez ceux souffrant d'une insuffisance en vitamine K. Le taux du thrombotest est toujours nettement inférieur à celui des facteurs du groupe de la prothrombine.

Or, le thrombotest n'est rien d'autre qu'un réactif contenant du calcium, de la thromboplastine, du fibrinogène et du facteur V. Il ne doit donc mesurer rien d'autre que les facteurs II, VII et X. C'est en raison de l'apport de facteur V par le réactif que le thrombotest n'est pas influencé par le déficit en ce facteur observé dans les cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

Rien n'explique donc *a priori* les taux de thrombotest très bas obtenus chez les sujets en état d'avitaminose K, quelle que soit l'origine de celle-ci.

Une première indication sur la signification de cette discordance est apportée par l'étude de ce que nous appellerons le graphique de dilution. Celui-ci exprime la variation du temps de coagulation d'un système (axe des ordonnées) en fonction de la dilution du plasma à tester dans ce système (axe des abscisses). Pour la réaction du thrombotest, ce graphique de dilution est rectiligne lorsqu'est porté en abscisse l'inverse de la dilution (équivalent à l'inverse de la concentration du ou des facteurs testés) (fig. 1). Un tel graphique rectiligne permet une extrapolation à des concentrations infinies. L'intersection de la droite avec l'axe des Y indique le temps de coagulation théorique que l'on pourrait obtenir avec une concentration infinie des fac-

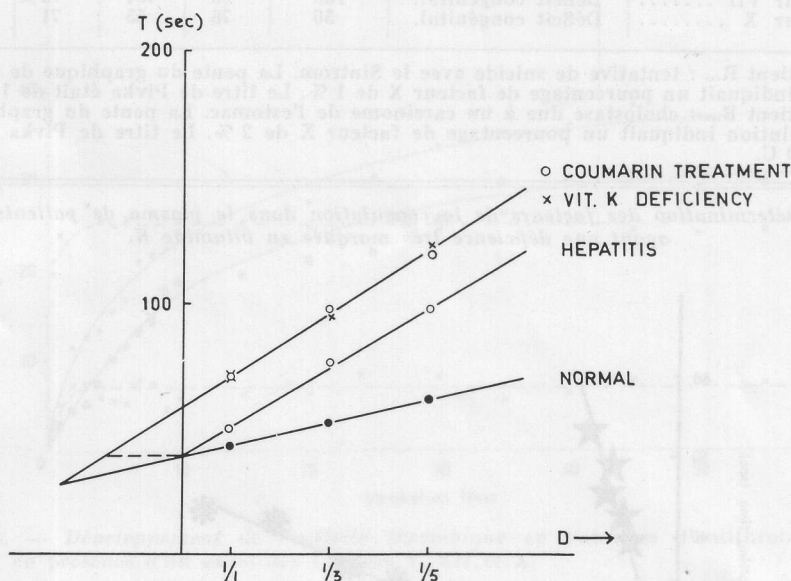


FIG. 2. — Graphiques de dilution obtenus avec divers plasmas.

teurs testés. Nous avons appelé ce temps le *temps minimum*. On peut s'attendre logiquement à ce que ce temps minimum soit le même pour tous les plasmas. C'est en effet ce que l'on observe lorsque l'on compare un plasma normal avec celui de sujets souffrant d'une maladie hépatique. Par contre, il n'en est rien avec les plasmas des malades soumis au traitement anticoagulant (fig. 2). Dans ce dernier cas, le temps minimum est toujours très supérieur à celui que l'on obtient avec les plasmas normaux. Ce fait indique qu'il existe dans le plasma de ces malades un inhibiteur compétitif de la réaction. Nous avons pu démontrer qu'il s'agit d'un inhibiteur compétitif du facteur X (tableau II).

Lorsque l'on effectue le dosage spécifique des facteurs du groupe de la prothrombine chez des sujets en état d'avitaminose K extrêmement marquée, on obtient avec le plasma des malades un temps de coagulation plus long



TABLEAU II

Facteurs dosés	Nature du réactif	Temps du tampon (sec.)	Temps de coagulation (sec.) avec le plasma de			
			Patient R...		Patient B...	
			1/1	1/10	1/1	1/10
Facteur II .....	Déficit congénital.	46	42	45	37	40
Facteur II .....	Artificiel.	89	46	65	38	56
Facteur V .....	Artificiel.	195	15	19	16	19
Facteurs VII et X..	Artificiel.	149	200	110	158	123
Facteur VII .....	Déficit congénital.	106	96	104	73	87
Facteur X .....	Déficit congénital.	50	76	55	71	55

Patient R... : tentative de suicide avec le Sintrom. La pente du graphique de dilution indiquait un pourcentage de facteur X de 1 %. Le titre de Pivka était de 1,8 U.  
 Patient B... : cholostase due à un carcinome de l'estomac. La pente du graphique de dilution indiquait un pourcentage de facteur X de 2 %. Le titre de Pivka était de 2,0 U.

*Détermination des facteurs de la coagulation dans le plasma de patients ayant une déficience très marquée en vitamine K.*

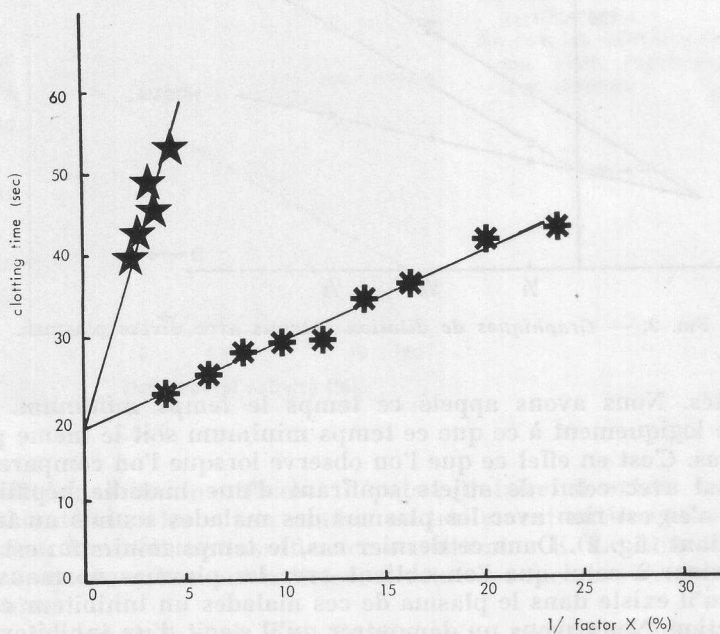


FIG. 3. — *Effet du Pivka sur la réaction dont le facteur X détermine la vitesse (dosage spécifique du facteur X). Tous les autres facteurs de coagulation sont présents en excès. L'expérience est faite en présence (ligne supérieure) ou en l'absence (ligne inférieure) d'une quantité fixe de Pivka. On observe une inhibition marquée par le Pivka. L'inhibition est du type compétitif.*

que celui qui est obtenu avec le tampon chaque fois que c'est le facteur X qui est le facteur limitant la vitesse de réaction. La figure 3 illustre la présence d'un tel inhibiteur compétitif du facteur X dans le plasma d'une malade souffrant d'une intoxication par le Sintrom (malade R... du tableau II).

Pour expliquer ce phénomène, nous avons postulé que les facteurs II, VII, IX et X sont synthétisés en deux étapes. Il y a d'abord la synthèse d'une protéine, au sens strict; puis le polypeptide ainsi formé est modifié dans une seconde étape, sensible à la vitamine K. Le précurseur polypeptidique ne passe en circulation que lorsqu'il existe une insuffisance en vitamine K ou une inhibition de celle-ci. Nous avons nommé ce précurseur Pivka (protein

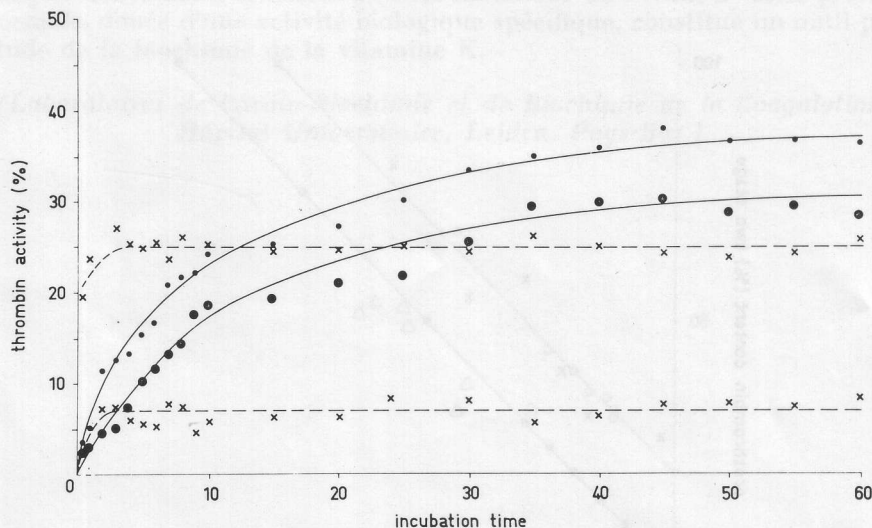


FIG. 4. — Développement de l'activité thrombinique en l'absence d'antithrombine III et en présence d'un excès des facteurs V, VII et X.

x-----x : en haut, à partir de 25 % de plasma normal; en bas, à partir de 7 % de plasma normal.

● : à partir du plasma R... (tableau II).

• : à partir du plasma R... + 7 % de plasma normal.

La différence entre ces deux dernières courbes se superpose à la courbe obtenue avec 7 % de plasma normal.

induced by vitamin K absence or antagonists). Cette hypothèse explique comment la vitamine K dont on ne connaît aucun rôle dans la biosynthèse des polypeptides peut influencer la synthèse de certains facteurs plasmatiques de la coagulation.

L'existence d'une protéine anormale dans le plasma des sujets traités par les anticoagulants peut expliquer bien des observations : 1° que l'inhibiteur soit une protéine agissant comme un inhibiteur compétitif; l'inhibition par compétition suggère toujours une analogie dans la structure des substrats et l'on ne peut imaginer rien de plus analogue qu'un précurseur

immédiat; 2° que le dosage immunologique de la prothrombine donne des valeurs supérieures à celles qui sont obtenues par le dosage spécifique en un temps; 3° que le dosage du cofacteur de la staphylocoagulase donne également des valeurs supérieures à celles obtenues par le dosage classique de la prothrombine; 4° qu'il existe une discordance entre les résultats du dosage de la prothrombine en un temps et en deux temps.

Cette dernière discordance est connue depuis longtemps. Nous pensons en avoir trouvé la cause en démontrant que, dans le plasma des sujets traités par les anticoagulants, il existe deux populations moléculaires de prothrombine autant qu'on puisse en juger sur la vitesse de la formation de la thrombine. Chez les sujets normaux, à condition qu'il n'y ait pas d'antithrom-

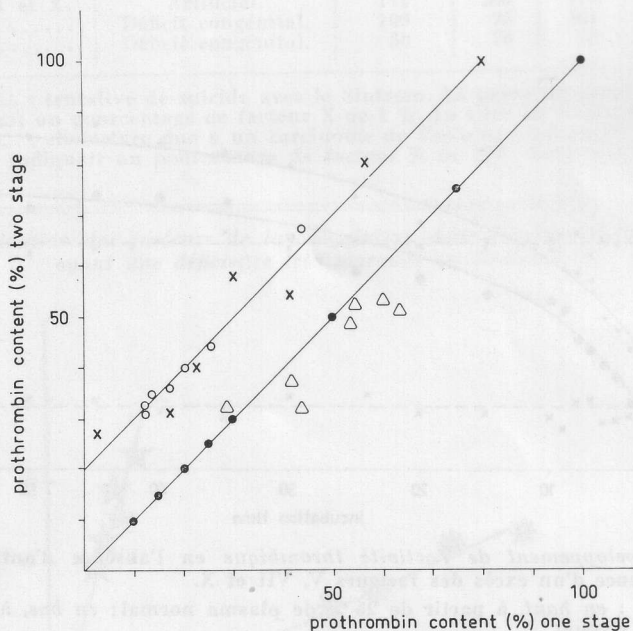


FIG. 5. — Comparaison des taux de prothrombine obtenus par le dosage en un temps et le dosage en deux temps.

- : dilutions de plasmas normaux.
- Δ : cirrhoses.
- : traitement anticoagulant.
- × : insuffisance en vitamine K (malabsorption).

bine III dans le système et que l'on ajoute les facteurs V, VII et X en excès, toute la prothrombine est transformée en thrombine dans les deux minutes. Par contre, chez les sujets sous anticoagulants, on observe une formation très lente de thrombine. La figure 4 montre que dans un plasma qui contenait moins de 2 % de prothrombine par la méthode en un temps, il se développe pendant le dosage en deux temps plus de 25 % de thrombine. Ce fait ne peut pas être expliqué par la présence d'un inhibiteur pour deux raisons :

